

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. August 2004 (12.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/067492 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07C 67/46**,  
C07D 235/26, C07C 303/22, 231/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014200

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. Dezember 2003 (13.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 03 581.8 30. Januar 2003 (30.01.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): CLARIANT GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50,  
65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NICKEL, Uwe  
[DE/DE]; Graf Stauffenberg Ring 100, 61350 Bad Hom-  
burg (DE). WEHLE, Detlef [DE/DE]; Schubertstrasse

16, 65611 Brechen (DE). UNVERDORBEN, Leonhard  
[DE/DE]; Johann-Peter-Bach-Strasse 3, 61130 Nidderau  
(DE). FORSTINGER, Klaus [DE/DE]; Herneigenweg  
6, 64832 Babenhausen (DE). KIM, Heng [DE/DE];  
Fasanenweg 30, 61130 Nidderau (DE).

(74) Anwälte: HÜTTER, Klaus usw.; Clariant Service GmbH,  
Patente, Marken, Lizenzen, Am Unisys-Park 1, 65843  
Sulzbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): CN, JP, KR, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

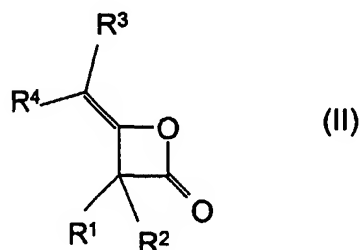
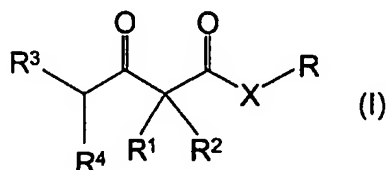
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ACETOACETYLATION OF ALCOHOLS, THIOLS AND AMINES IN A MICROREACTOR

(54) Bezeichnung: ACETOACETYLIERUNG VON ALKOHOLEN, THIOLEN UND AMINEN IM MIKROREAKTOR



(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of  $\beta$ -keto-carboxylic acid derivatives of formula (I) or the salts thereof, where  $X = NR'$ , O or S, R, R', R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> independently = H, alkyl, alkenyl, aryl or heteroaryl, by reaction of a diketene of formula (II) with a compound comprising an active hydrogen of formula ROH, NHRR' or RSH, characterised in that the reaction is continuously carried out in a microreactor.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Ketocarbonsäurederivaten der Formel (I) oder Salzen davon, wobei X gleich NR', O oder S ist; R, R', R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> unabhängig voneinander H, Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Heteroaryl sind, durch Umsetzung eines Diketens der Formel (II) mit einer aktiven Wasserstoff enthaltenden Verbindung der Formel ROH, NHRR' oder RSH, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung kontinuierlich in einem Mikroreaktor durchführt.

WO 2004/067492 A1

## Beschreibung

### Acetoacetylierung von Alkoholen, Thiolen und Aminen im Mikroreaktor

Die vorliegende Erfindung betrifft ein umweltfreundliches, wirtschaftliches und hinsichtlich des Gefahrenpotentials sehr sicheres Verfahren zur Acetoacetylierung von Alkoholen, Thiolen und Aminen mit Diketen und derivatisierten Diketenen.

Die Produkte der Acetoacetylierung von Alkoholen, Aminen und Thiolen sind wichtige Zwischenprodukte in zahlreichen chemischen Umsetzungen. Beispielsweise führt die Acetoacetylierung von Alkoholen zu der Produktgruppe der Acetoacetyler, die bedeutende Rohstoffe für die Herstellung von Zwischenprodukten zur Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen, Farben und Agrochemikalien darstellen. Die Acetoacetylierung von Aminen ergibt die Produktgruppe der Acetoacetylamine, welche vielseitig einsetzbare Zwischenprodukte sind, beispielsweise zur Herstellung von Pigmenten und von Reaktivfarbstoffen. Technisch werden die Produkte konventionell im Batch-Verfahren hergestellt. Darüber hinaus werden auch kontinuierliche Verfahren im Dünnschicht, Kessel, Mischer und Schlaufenreaktor beschrieben. Für die Reinheit, Qualität und Qualitätskonstanz der Produkte ist in allen Verfahren die Kontrolle der Verfahrensparameter, wie Temperatur, Zeit und Durchmischung essentiell. In der Übertragung von neuen Produkten aus dem Labormaßstab in den großtechnischen Produktionsmaßstab, besonders bei Batch-Verfahren, liegt eine weitere, sehr wesentliche Schwierigkeit. Insbesondere führen die Verfahren nach dem Stand der Technik selbst bei sorgfältiger Überwachung der Verfahrensbedingungen und streng kontrollierter Reaktionsführung zu Verunreinigungen.

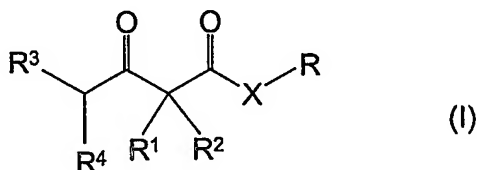
DE-A-26 12 391 betrifft ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von 5-Acetoacetylaminobenzimidazol aus 5-Aminobenzimidazol-2 und Diketen in Wasser.

- EP-A-0 648 748 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Acetoacetylaminobenzimidazol-2 aus 5-Aminobenzimidazol-2 und Diketen in Gegenwart eines wasserlöslichen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkohols oder eines Gemisches dieses Alkohols in Wasser. Gemäß Beispiel 1 wird eine 10,6 Gewichtsprozent enthaltende und bei
- 5 82°C in einem Lösemittelgemisch aus je 50 Gewichtsprozent Wasser und Ethanol bereitete Lösung von 5-Aminobenzimidazol-2-on mit Diketen kontinuierlich in einem Reaktor mit Rührer, Thermometer und Bodenablauf bei 85°C umgesetzt. Die Aminlösung und überschüssiges Diketen werden gleichzeitig zudosiert. Der Einsatz eines Lösemittelgemisches und die hohe Temperaturführung sind
- 10 nachteilig, da Diketen unter diesen Reaktionsbedingungen sowohl mit Wasser als auch mit den Alkoholen unerwünschte Nebenprodukte bildet, die vom gewünschten Reaktionsprodukt, dem 5-Acetoacetylaminobenzimidazol-2-on, abgetrennt werden müssen und zu einem höheren Verbrauch an Diketen führen. Besonders nachteilig wirkt sich das hohe Lösungsvermögen der
- 15 Lösemittelgemische aus Wasser und eines (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkohols auf die Produkte aus, so dass zur Kristallisation der Produkte viel Energie zur Kühlung auf 15°C aufgebracht werden muss. Zur Steigerung der Ausbeuten muss zusätzlich die Mutterlauge in den Produktionsprozess rückgeführt werden.
- 20 Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Acetoacetylierung von Alkoholen, Thiolen und Aminen zu finden, bei dem sich die Verfahrensparameter optimal beherrschen lassen, reine Reaktionsprodukte mit möglichst wenig schwer abtrennbaren Nebenprodukten und/oder nicht umgesetzten Ausgangsprodukten gebildet werden und das eine einfache
- 25 Übertragung vom Labormaßstab in den technischen Maßstab ermöglicht.

- Es ist bekannt, bestimmte chemische Umsetzungen in Mikroreaktoren durchzuführen. Mikroreaktoren sind aus Stapeln von strukturierten Platten aufgebaut und z.B. in der DE-A-39 26 466 beschrieben. Weiterhin ist bekannt,
- 30 dass Mikroreaktoren für Reaktionen benutzt werden, die keine Materialien oder Feststoffe benötigen oder produzieren, die die Mikrokanäle verstopfen können.

Es wurde nun gefunden, dass sich Mikroreaktoren in überraschend guter Weise zur Acetoacetylierung von Alkoholen, Thiolen und Aminen eignen. Die Produkte fallen unter den gewählten Reaktionsbedingungen als flüssige Produkte, Schmelze, gelöst oder kristallisiert an. Mit dem Einsatz von Mikroreaktoren kann nicht nur das Verhältnis von Diketen zu Amin, Alkohol bzw. Thiol gegenüber dem Stand der Technik deutlich verringert werden, es treten überraschenderweise auch deutlich verringerte Konzentrationen von Nebenprodukten auf. Weiterhin ist eine Reaktionsführung in Wasser ohne den Einsatz von Lösungsmittelgemischen möglich, wodurch die Entfernung von ggf. brennbaren Lösungsmitteln zur Isolierung des Endprodukts entfällt. Die Reaktionsprodukte können ohne weitere Reinigungs- und Isolierungsschritte eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Ketocarbonsäurederivaten der Formel (I) oder Salzen davon,

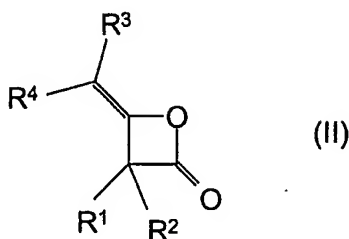


wobei

X gleich NR', O oder S ist;

20 R, R' unabhängig voneinander H, geradkettiges, verzweigtes oder zyklisches Alkyl  
oder Alkenyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Heteroaryl sind, worin in  
den besagten Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und Heteroalkyl-Resten ein oder mehrere  
Wasserstoffe durch einen inerten Substituenten ersetzt sein können,  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander H, geradkettiges, verzweigtes oder  
25 zyklisches Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Heteroaryl  
sind, worin in den besagten Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und Heteroalkyl-Resten ein oder  
mehrere Wasserstoffe durch einen inerten Substituenten ersetzt sein können,  
oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> und/oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> miteinander verbunden sind und  
Methyleneinheiten eines Cycloalkanrings -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CH<sub>2</sub>- bilden, wobei k = 0, 1,  
30 2, 3 oder 4 ist,

durch Umsetzung eines Diketens der Formel (II)



5. mit einer aktiven Wasserstoff enthaltenden Verbindung der Formel ROH, NHRR' oder RSH, worin R und R' wie zuvor definiert sind, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Umsetzung kontinuierlich in einem Mikroreaktor durchführt.
- 10 Unter einem Alkenyl wird in der vorliegenden Erfindung ein aliphatischer Kohlenstoffrest verstanden, der mindestens eine C=C-Doppelbindung aufweist. Gegebenenfalls können mehrere Doppelbindungen vorhanden sein, die konjugiert sein können.
- 15 Unter einem inerten Substituenten wird in der vorliegenden Erfindung ein Substituent verstanden, der unter den verwendeten Reaktionsbedingungen zur Umsetzung von Diketen und der aktiven Wasserstoff enthaltenden Verbindung im wesentlichen nicht reaktiv ist. Typische Beispiele für inerte Substituenten sind Alkyle, Aralkyle, Alkoxy, Halogene, insbesondere F, Cl und Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, wobei
- 20 Alkyl und Alkoxyreste bevorzugt 1 bis 6 C-Atome und Aralkyl bevorzugt C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl ist, z.B. auch Benzyl. Weiterhin kann der inerte Substituent eine Gruppe sein, die per se reaktiv wäre, wie etwa -OH oder -NH, aber durch eine Schutzgruppe geschützt wurde.
- 25 Unter einem Aryl wird in der vorliegenden Erfindung eine Gruppe verstanden, welche mindestens einen aromatischen Ring umfasst. Beispiele für derartige Aryle sind Phenyl, Sulfophenyl, Naphthyl, und weitere mehrkernige Aromaten, wie etwa Pyren, die inert substituiert sein können. Heteroaryle umfassend mindestens ein und gegebenenfalls mehrere Heteroatome, wie etwa N, O, S oder/und P in der

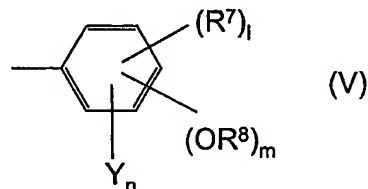
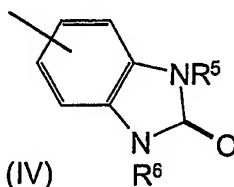
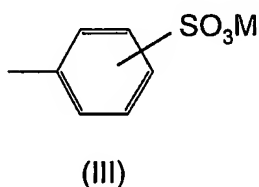
aromatischen Ringstruktur. Beispiele für Heteroaryle sind Pyridyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Chinolinoyl, Indolyl.

In einer Ausführungsform der Erfindung sind  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander H, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 18

- 5 Kohlenstoffatomen, typischerweise 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, beispielsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Derartige Alkyle sind gegebenenfalls inert substituiert.

Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R Aryl oder Heteroaryl, und  $R'$  ist H, Aryl oder Heteroaryl. Gemäß einer bevorzugten

- 10 Ausführungsform wird R aus einem Rest der nachstehenden Formeln (III), (IV) und (V) ausgewählt, und  $R'$  aus H oder einem Rest der nachstehenden Formeln (III), (IV) und (V) ausgewählt



15

worin

M Wasserstoff oder ein Alkalimetall ist, insbesondere Na oder K,

Y ein Halogen ist, insbesondere Cl,

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander H oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl

- 20 mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder/und Ethyl sind,

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander geradkettiges, verzweigtes oder zyklisches Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, worin ein oder mehrere Wasserstoffe durch einen inerten Substituenten ersetzt sein können, sind,

l, m und n eine ganze Zahl zwischen 0 und 5 sind, und  $l+m+n \leq 5$ .

25

Gemäß einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die entsprechenden Amine eingesetzt, d.h. Verbindungen der Formel  $HNRR'$ , wobei R eine Verbindung nach Formel (III), (IV) und (V) ist und  $R'$  gleich H

oder eine Verbindung nach Formel (III), (IV) und (V) ist. Besonders bevorzugt ist R' gleich H.

In einer besonderen Ausführungsform ist R eine Verbindung nach Formel (IV),  
5 sind R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich H und ist R' gleich H, d.h. die aktiven Wasserstoff  
enthaltende Verbindung ist 5-Aminobenzimidazolon-2.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die aktiven  
Wasserstoff enthaltende Verbindung ein aliphatischer Alkohol, d.h. X ist gleich O,  
10 und R ist ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, welches gegebenenfalls inert  
substituiert ist. Im allgemeinen werden aliphatische Alkohole mit 1 bis 12  
Kohlenstoffatomen, insbesondere mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen eingesetzt.  
Insbesondere kann die aktiven Wasserstoff enthaltende Verbindung Methanol,  
Ethanol, (Iso)Propanol oder tert-Butanol sein.

15 Besonders bevorzugte Produkte, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren  
hergestellt werden, sind 3-Oxobutansäuremethylester,  
3-Oxobutansäureethylester, 3-Oxobutansäureisopropylester,  
3-Oxobutansäureisobutylester, 3-Oxobutansäure-tert.-butylester,  
20 4-Acetoacetylaminobenzolsulfonsäure, 5-Acetoacetyl amino-2-benzimidazolon,  
Acetoacetylaminobenzol, 4-Acetoacetamino-1,3-dimethylbenzol,  
2-Acetoacetyl methoxybenzol, 2-Chloraceto-acetaminobenzol, 3-Acetoacetamino-  
4-methoxytoluol-6-sulfonsäure oder ein Salz davon.

25 Besonders bevorzugte Beispiele von  $\beta$ -Ketocarbonsäurederivaten sind  
3-Oxobutansäuremethylester, 3-Oxobutansäureisopropylester,  
5-Acetoacetyl amino-2-benzimidazolon, 4-Acetoacetylaminobenzolsulfonsäure  
oder ein Salz davon.

30 Unter kontinuierlich wird hierin verstanden, dass die Reaktanten dem Mikroreaktor  
kontinuierlich zugeführt werden, im Gegensatz zu einem sogenannten Batch- oder  
Chargenverfahren.

Es wurde gefunden, dass durch die erfindungsgemäße Umsetzung im Mikroreaktor, im Vergleich zu den herkömmlichen Verfahren, eine bessere Ausbeute des gewünschten Reaktionsprodukts erhalten wird, in Kombination mit höherer Reinheit, welche auf einen geringeren Gehalt von nicht-abreagierten

5 Ausgangsverbindungen sowie einen geringeren Gehalt von unerwünschten Nebenprodukten zurückzuführen ist. Der höhere Umsatz an Ausgangsverbindungen, insbesondere des Diketens, trägt weiterhin dazu bei, hohe Gehalte bzw. eine Anreicherung von Diketen im Reaktionsgemisch zu vermeiden, was in der Praxis vorteilhafterweise einen erheblichen

10 Sicherheitsaspekt darstellt.

Überraschenderweise wurde weiterhin gefunden, dass bei Durchführung der Reaktion im Mikroreaktor bei vergleichbaren Reaktionsbedingungen andere Lösungsmittelsysteme verwendet werden können als bei Reaktion in einem

15 herkömmlichen Reaktor, beispielsweise einem Röhrenreaktor. So hat es sich z.B. bei der Reaktion von 5-Aminobenzimidazolon-2 mit Diketen zur Herstellung von 5-Acetoacetylaminobenzimidazolon-2 gezeigt, dass das Amin in wässriger Lösung eingesetzt werden kann, in Abwesenheit von organischen Lösungsmitteln (siehe Beispiel 2). Demgegenüber lehrt der bekannte Stand der Technik, diese Reaktion

20 in Gegenwart eines wasserlöslichen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkohols oder eines Gemisches dieses Alkohols in Wasser durchzuführen (siehe EP-A-0 648 748). Die Gegenwart von organischen Lösungsmitteln ist bekanntermaßen nachteilig, insbesondere unter dem Gesichtspunkt von potentiellen Problemen bei der Produktisolierung, Umweltaspekten und Kosten.

25

Das erfindungsgemäße Verfahren kann sogar dann angewandt werden, wenn eine der Ausgangsverbindungen eine relativ schlechte Löslichkeit in wässrigen Lösungen hat.

30 Die Reaktion wird gegebenenfalls in der Gegenwart eines Katalysators, insbesondere eines basischen Katalysators durchgeführt. Geeignete Katalysatoren sind dem Fachmann bekannt und werden daher hierin nicht ausführlich erläutert. Beispielsweise kann der Katalysator ein Amin sein,



insbesondere ein tertiäres Amin, oder Ammoniumsalze davon. Beispielsweise sind sterisch gehinderte tertiäre Amine als Katalysatoren geeignet. Beispiele für geeignete Katalysatoren sind Dimethylstearylamin, Tributylmethylammoniumchlorid,  $\text{NH}_4$ -acetat und 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan (= DABCO).

Derartige Katalysatoren sind üblicherweise in einer Menge von 0,01 bis 3 mMol, bevorzugt von 0,10 bis 1,5 mMol, und insbesondere von 0,25 bis 1,0 mMol pro Mol der aktiven Wasserstoff enthaltenden Verbindung vorhanden.

10 Sofern die aktiven Wasserstoff enthaltende Verbindung ein Amin ist, ist die Gegenwart eines Katalysators üblicherweise nicht erforderlich, und somit nicht bevorzugt. Katalysatoren werden jedoch vorteilhaft verwendet, wenn die aktiven Wasserstoff enthaltende Verbindung ein Alkohol oder Thiol ist.

15 Es wurde gefunden, dass bei der erfindungsgemäßen Durchführung der Reaktion im Mikroreaktor kein hoher Diketenüberschuß erforderlich ist, und dennoch gute Ausbeuten bei gleichzeitiger Verfahrensführung in einem gemäßigten Temperaturbereich erhalten werden.

20 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung beträgt das molare Verhältnis von Diketen (II) zu der aktiven Wasserstoff enthaltenden Verbindung somit 1:1 bis 1,25:1. Es hat sich herausgestellt, dass in vielen Fällen eine weitere Verringerung der verwendeten Menge an Diketen möglich ist, beispielsweise auf ein Verhältnis von 1:1 bis 1,1:1 oder darunter, insbesondere auf  
25 1:1 bis 1,05:1.

Die Temperatur der Reaktion ist zweckmäßig diejenige Temperatur, bei der die Reaktion mit einer gewünschten Reaktionsrate und/oder Selektivität abläuft, und bei der bevorzugt keine thermische Zersetzung des Reaktionsprodukts oder/und der Ausgangsmaterialien auftritt, oder/und Nebenreaktionen auf einem  
30 vertretbaren Ausmaß gehalten werden. Bei zu hoher Temperatur kann thermische Zersetzung der Reaktanten oder des gewünschten Produkts auftreten, und unerwünschte Nebenreaktionen können begünstigt werden. Bei zu niedriger

Temperatur kann die Umsetzung gegebenenfalls unzureichend verlaufen, und das erhaltene Reaktionsgemisch mit hohen Gehalten an nicht-abreagierten Ausgangsmaterialien verunreinigt sein, die schwer abzutrennen sein können.

- Es hat sich herausgestellt, dass bei der erfindungsgemäßen Umsetzung im
- 5 Mikroreaktor bei vergleichbarem Lösungsmittelsystem und vergleichbaren oder besseren Ausbeuten eine niedrigere Temperatur verwendet werden kann als bei den Verfahren nach dem bekannten Stand der Technik, was im allgemeinen einen geringeren Gehalt an Nebenprodukten zur Folge hat.

- 10 Üblicherweise wird erfindungsgemäß die Umsetzung bei einer Temperatur von 40 bis 150°C, vorzugsweise 50 bis 100°C, insbesondere bei einer Temperatur von 60 bis 80°C durchgeführt.

- Der Druck, bei dem die erfindungsgemäße Umsetzung durchgeführt wird, ist nicht
- 15 besonders kritisch, und wird vom Fachmann in Abhängigkeit der oben in Zusammenhang mit der Temperatur genannten Parametern ausgewählt. Aus Kostengründen ist es bevorzugt, die Umsetzung bei Atmosphärendruck, bezogen auf den Reaktorauslass, durchzuführen.

- 20 Die Verweilzeit der Komponenten im Mikroreaktor beträgt im allgemeinen 1 Sekunde bis 30 Minuten, wobei jedoch auch längere oder kürzere Verweilzeiten möglich sind. Typischerweise betragen die Verweilzeiten 0,5 bis 10 Minuten, beispielsweise 0,75 bis 5 Minuten, insbesondere 1 bis 3 Minuten.

- 25 Die Flussraten im erfindungsgemäßen Verfahren betragen im allgemeinen zwischen 0,05 ml/min und 5,0 l/min, besonders bevorzugt zwischen 0,05 ml/min und 250 ml/min, insbesondere zwischen 0,1 ml/min und 100 ml/min.

- Wenn das Diketen oder/und die aktiven Wasserstoff enthaltende Verbindung bei
- 30 Reaktionstemperatur flüssig oder gasförmig vorliegen, können sie dem Mikroreaktor in Substanz oder in Form einer Lösung zugeführt werden. Wenn sie bei Reaktionstemperatur fest sind, werden sie dem Mikroreaktor zweckmäßig in Form einer Suspension oder Lösung zugeführt. Geeignete Verdünnungs- und

Lösungsmittel sind dem Fachmann bekannt und werden daher nicht näher erläutert. In einer bevorzugten Ausführungsform werden das Diketen oder/und die aktiven Wasserstoff enthaltende Verbindung in Form einer wässrigen Lösung oder wässrigen Suspension in den Mikroreaktor eingespeist.

5

Als Mikroreaktoren können beispielsweise solche wie in WO 01/59013 A1 offenbart, eingesetzt werden.

Beispielsweise können Mikroreaktoren, wie sie aus den dort angeführten Schriften oder aus Veröffentlichungen des Instituts für Mikrotechnik Mainz GmbH,

10 Deutschland, bekannt sind, oder auch kommerziell erhältliche Mikroreaktoren, wie beispielsweise der auf Cytos<sup>TM</sup> basierende Selecto<sup>TM</sup> der Firma Cellular Process Chemistry GmbH, Frankfurt/Main, eingesetzt werden.

Unter Mikroreaktoren wird auch eine Kombination aus einem statischen

Mikromischer, der Kanäle im Mikromaßstab, wie nachstehend beschrieben,

15 enthält und einer daran angeschlossenen, temperierbaren Verweilstrecke, z.B. eine Kapillare von 0,5 bis 5 m Länge und einem Innendurchmesser zwischen 1 und 5 mm, verstanden.

Der Reaktionskanal des in der vorliegenden Erfindung verwendeten Mikroreaktors  
20 ist eine Kapillare mit einem beliebigen, vorzugsweise runden Querschnitt, und im allgemeinen mit einem Durchmesser in der längsten Abmessung von 200 bis 1000 µm, vorzugsweise 400 bis 800 µm, insbesondere zwischen 500 bis 700 µm.

Die Vorteile der vorliegenden Erfindung liegen insbesondere besondere darin,

25 dass ein effizientes Verfahren, welches unter Sicherheitsaspekten und Umweltgründen vorteilhaft ist, bereitgestellt wird, und gleichzeitig die Herstellung von sehr reinen Produkten in guter Ausbeute ermöglicht wird. So beträgt beispielsweise, bezogen auf die Herstellung 5-Acetoacetylamino-2-benzimidazon, der Gehalt an Verunreinigungen durch nicht umgesetztes  
30 5-Aminobenzimidazon-2 im erfindungsgemäßen Verfahren typischerweise weniger als 150 ppm, während dieser Gehalt bei herkömmlichen Verfahren in einer Größenordnung von bis zu 500 ppm beträgt. Der Gehalt an Verunreinigungen durch Nebenprodukte, wie etwa Acetylaceton, beträgt dabei

unter Verwendung von Mikroreakorttechnologie typischerweise unter 500 ppm, während nach den herkömmlichen Verfahren bis zu 20.000 ppm vorhanden sind.

### Beispiele

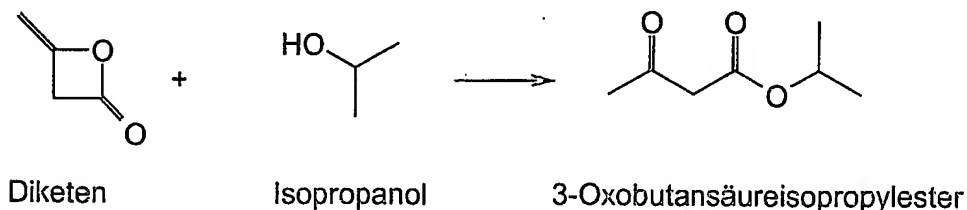
5

#### Beispiel 1 3-Oxobutansäureisopropylester

Isopropanol wurde mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan als Katalysator (1 mmol/Mol Isopropanol) versetzt. Diese Lösung und Diketen wurden mittels zweier Pumpen bei Raumtemperatur in einen statischen Mikromischer eindosiert. Am Auslass des Mikromischer wurde eine Edelstahlkapillare als Verweilstrecke angeschlossen. Die Länge der Kapillare variierte zwischen 1,453 und 2,0 m, der Innendurchmesser zwischen 0,19 und 0,3 cm.

Die exakte Dosierung der Reaktionskomponenten wurde gravimetrisch kontrolliert. Die beiden Reaktanten wurden im Verhältnis 1,0:1,03 (Isopropanol/Diketen) dosiert. Die Durchflussrate lag zwischen 1,0 und 12,5 Mol Produkt/Stunde oder 2,6 bis 31,9 cm<sup>3</sup>/min, was einer Verweildauer von 16 bis 3,2 Minuten entspricht. Die Verweilstrecke wurde auf 50 bis 70°C temperiert.

Der Reaktionsverlauf wurde gaschromatographisch verfolgt. Man erhält ein Reaktionsgemisch mit einem Gehalt an 95 bis 98 Flächen-% im GC 3-Oxobutansäureisopropylester.



25

#### Beispiel 2 3-Oxobutansäuremethylester

Methanol wurde mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan als Katalysator (1 mmol/Mol Methanol) versetzt. Diese Lösung und Diketen wurden mittels zweier

Mikrozahnringspumpen bei Raumtemperatur in einen statischen Mikromischer eindosiert. Am Auslass des Mikromischer wurde eine Edelstahlkapillare als Verweilstrecke angeschlossen. Die Länge der Kapillare betrug 1,453 m, der Innendurchmesser 0,19 cm.

5

Die exakte Dosierung der Reaktionskomponenten wurde gravimetrisch kontrolliert. Die beiden Reaktanten wurden im Verhältnis 1,0:1,03 (Methanol/Diketen) dosiert. Die Durchflussrate lag bei 1,0 Mol Produkt/Stunde oder 2,0 cm<sup>3</sup>/min, entsprechend einer Verweildauer von 20,6 Minuten. Die Verweilstrecke wurde auf 20°C

10 temperiert. Der Reaktionsverlauf wurde gaschromatographisch verfolgt. Man erhält ein Reaktionsgemisch mit einem Gehalt an 95,0 Flächen-% 3-Oxobutansäuremethylester.

### Beispiel 3 Acetoacetylaminobenzolsulfonsäure

15

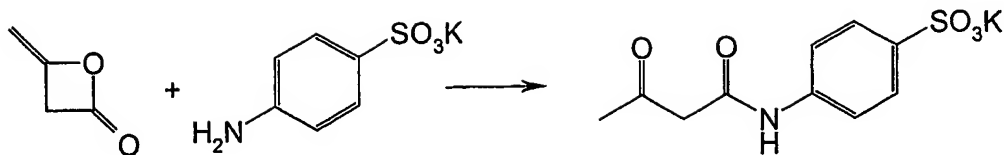
Eine Sulfanilsäure-Kalium-Salzlösung wird konventionell batchweise hergestellt und auf eine Konzentration von 1,25 M und pH 7,1 eingestellt. Parallel wird Diketen (13,0 M) bereitgestellt. Nach Erreichung der eingestellten Reaktionsparameter des Mikroreaktors (Typ Cytos<sup>®</sup>, Selecto<sup>®</sup>, CPC) werden die

20 beiden Eduktlösungen mit Hilfe der vorkalibrierten Pumpen in den Mikroreaktor gefördert. Am Auslass des Mikroreaktors wurde eine Edelstahlkapillare angeschlossen. Die Länge der Kapillare variierte zwischen 1,453 und 2,0 m, der Innendurchmesser zwischen 0,19 und 0,3 cm.

Die exotherme Acetoacetylierungsreaktion findet dann unter definierten

25 Reaktionsbedingungen (Reaktionstemperatur zwischen 55 - 75°C, Verweilzeit ca. 1 - 5 Minuten) im Mikroreaktor und Kapillar statt. Die fertige Produktlösung wird dann aus dem Mikroreaktor ausgetragen und in einer Vorlage gesammelt.

13



Diketen

Sulfanilsäure-Kalium-Salz

Acetoacetylaminobenzenesulfonsäure-Kalium-Salz

Ausbeute pro Ansatz (MRT - Mikroreaktortechnik)

5

Reaktant	Konzentration [mol/l]	Fluß [g/min]	Stoffmenge [mmol/min]	[g/min]	Ausbringungs- menge [min/1,25 mol]
Sulfanilsäure-Kalium- Salzlösung <sup>1</sup>	1,25 M	10,0	11,26	3,5 (bei 95 % Ausbeute)	100
Diketen	13,0 M	1,10	13,12		

<sup>1</sup> Dichte über Aräometer bestimmt: 1,11 g/ml.

Über MRT kann innerhalb von 100 min bei einem Fluss z.B. 10,0 ml/min einer

1,25 M Sulfanilsäure-Kalium-Salzlösung eine Gesamtausbeute von 350 g

10 Acetessigsulfanilsäure-K-Salz erzielt werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 95,0 %.

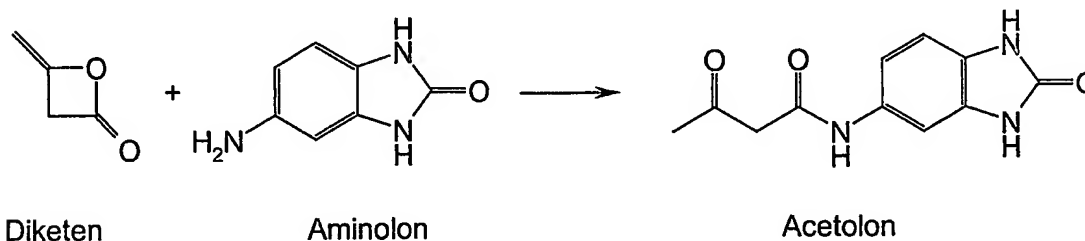
Beispiel 4 5-Acetoacetyl-amino-2-benzimidazolon (Acetolon)

15 Eine Lösung von 5-Aminobenzimidazolon (Aminolon-Lösung) wird konventionell batchweise hergestellt. In eine auf 94°C erwärmte Natriumbisulfit-Lösung wird 5-Aminobenzimidazolon (Aminolon) eingetragen. Nach der Zugabe von Aktivkohle und <sup>®</sup>Dicalite (Klärhilfsmittel) wird die Aminolon-Lösung sofort klärfiltriert. Die Aminolon-Lösung wird auf eine Konzentration von 0,5 M eingestellt. Damit

20 Aminolon nicht wieder aus der Lösung kristallisiert, wird die 0.5 M Aminolon-Lösung auf ca. 90°C gehalten. Parallel wird Diketen (13,0 M) bereitgestellt. Nach Erreichung der eingestellten Reaktionsparameter des Mikroreaktors (Typ Cytos/Selecto<sup>®</sup>, CPC) werden die beiden Eduktlösungen mit Hilfe vorkalibrierter

Pumpen in den Mikroreaktor gefördert. Am Auslass des Mikroreaktors wurde eine Edelstahlkapillare angeschlossen. Die Länge der Kapillare variierte zwischen 1,453 und 2,0 m, der Innendurchmesser zwischen 0,19 und 0,3 cm. Die exotherme Acetoacetylierungs-reaktion findet dann unter definierten

- 5 Reaktionsbedingungen (Reaktionstemperatur zwischen 55 - 75°C, Verweilzeit ca. 1 - 5 Minuten) im Mikroreaktor und Kapillar statt. Das Reaktionsgemisch wird in einer Vorlage gesammelt. Nach Abkühlung auf 20°C fällt das Acetolon aus, so dass es anschließend abfiltriert werden kann. Reihenuntersuchungen der Reaktionstemperatur und der Verweilzeit zeigen, dass erst oberhalb von ca. 50°C  
10 und erst bei einer Verweilzeit von ca. 60 Sekunden eine vollständige Reaktion zu erzielen ist



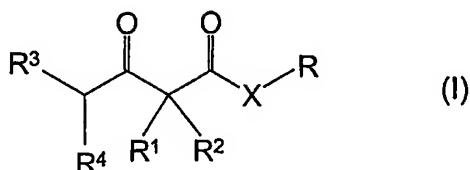
- 15 Ausbeute pro Ansatz (MRT)

Reaktant	Konzentration [mol/l]	Fluss [g/min]	Stoffmenge [mmol/min]	[g/min]	Acetolon - Ausbringungsmenge [min/0,2 mol]
Aminolon- Lösung	0,15 M	36,0	5,40	1,13	37
Diketen	13,0 M	0,5	6,50		

- Über MRT kann innerhalb von 60 min z.B. bei einem Fluss von 10,75 ml/min einer  
20 0,15 M Aminolon-Lösung eine Gesamtausbeute von 68,0 g Acetolon erzielt werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 90,0 %.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Ketocarbonsäurederivaten der Formel (I) oder Salzen davon,

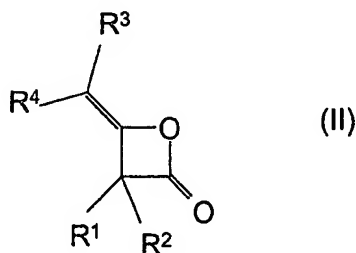


wobei

X gleich NR', O oder S ist;

R, R' unabhängig voneinander H, geradkettiges, verzweigtes oder zyklisches Alkyl  
 10 oder Alkenyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Heteroaryl sind, worin in  
 den besagten Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und Heteroalkyl-Resten ein oder mehrere  
 Wasserstoffe durch einen inerten Substituenten ersetzt sein können,  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander H, geradkettiges, verzweigtes oder  
 zyklisches Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Heteroaryl  
 15 sind, worin in den besagten Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und Heteroalkyl-Resten ein oder  
 mehrere Wasserstoffe durch einen inerten Substituenten ersetzt sein können,  
 oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> und/oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> miteinander verbunden sind und  
 Methyleneinheiten eines Cycloalkanrings -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CH<sub>2</sub>- bilden, wobei k = 0, 1,  
 2, 3 oder 4 ist,

20 durch Umsetzung eines Diketens der Formel (II)

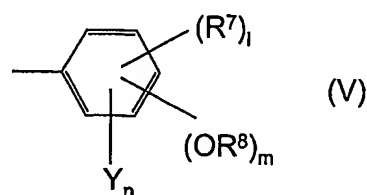
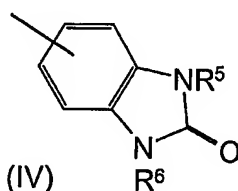
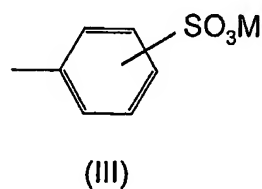


25 mit einer aktiven Wasserstoff enthaltenden Verbindung der Formel ROH, NHRR'  
 oder RSH



dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung kontinuierlich in einem Mikroreaktor durchführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin R, R', R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander H, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Sulfophenyl, Naphthyl, Benzyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Chinolinoyl oder Indolyl sind, die gegebenenfalls mit Alkyl, Aralkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro oder Halogen substituiert sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin R ein Rest der nachstehenden Formeln (III), (IV) und (V) ist, und R' Wasserstoff oder ein Rest der nachstehenden Formeln (III), (IV) und (V) ist



- worin M Wasserstoff oder ein Alkalimetall ist;  
Y ein Halogen ist,  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sind,
- R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander geradkettiges, verzweigtes oder zyklisches Alkyl oder Alkenyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, worin ein oder mehrere Wasserstoffe durch einen inerten Substituenten ersetzt sein können, sind, l, m und n eine ganze Zahl zwischen 0 und 5 sind, und l+m+n ≤ 5.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine der Verbindungen aus der Gruppe 3-Oxobutansäuremethylester, 3-Oxobutansäureethylester,

3-Oxobutansäureisopropylester, 3-Oxobutansäureisobutylester, 3-Oxobutansäure-tert.-butylester, 4-Acetoacetylaminobenzolsulfon-säure, 5-Acetoacetyl-amino-2-benzimidazon, Acetoacetylaminobenzol, 4-Acetoacetamino-1,3-dimethylbenzol, 2-Acetoacetylmethoxybenzol, 2-Chloraceto-acetaminobenzol, 3-Acetoacetamino-4-methoxytoluol-6-sulfonsäure oder ein Salz davon, hergestellt wird.

5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart eines basischen Katalysators durchgeführt wird.

10

6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, worin das molare Verhältnis von Diketen der Formel (II) zu der aktiven Wasserstoff enthaltenden Verbindung 1:1 bis 1,25:1 ist.

15 7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die Umsetzung bei einer Temperatur von 40 bis 150°C durchgeführt wird.

8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, worin die Umsetzung mit einer Verweilzeit der Komponenten im Mikroreaktor von 1 Sekunde bis 30 Minuten durchgeführt wird.

20

9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, worin die den aktiven Wasserstoff enthaltende Verbindung als wässrige Suspension oder wässrige Lösung in den Mikroreaktor eingespeist wird.

25

10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Mikroreaktor aus einem statischen Mikromischer und einer temperierbaren Verweilstrecke besteht.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/14200

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07C67/46 C07D235/26 C07C303/22 C07C231/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 B01J C07C C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 153 798 A (HEISE HARTMUT ET AL) 8 May 1979 (1979-05-08) column 3, line 10 - line 13; claims; examples; table ---	1-10
Y	US 2 328 353 A (MITCHILL MACKENZIE NEIL) 31 August 1943 (1943-08-31) page 1, left-hand column, line 1 - line 37; examples ---	1-10
Y	US 2 351 366 A (WALTER SCHMIDT ET AL) 13 June 1944 (1944-06-13) claims; examples ---	1-10
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">23 April 2004</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">06/05/2004</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Seufert, G</div>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/14200

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DEWITT S H: "Microreactors for chemical synthesis" CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY LTD, LONDON, GB, vol. 3, 1999, pages 350-356, XP002257813 ISSN: 1367-5931 page 354, right-hand column, line 26 - line 30 page 350, left-hand column, last paragraph -right-hand column, line 7 ---</p>	1-10
A	<p>HASWELL S J ET AL: "Chemical and biochemical microreactors" TRAC, TRENDS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, ANALYTICAL CHEMISTRY. CAMBRIDGE, GB, vol. 19, no. 6, June 2000 (2000-06), pages 389-395, XP004199992 ISSN: 0165-9936 page 394, right-hand column, line 24 - line 38 page 389, right-hand column, line 8 - line 45 ---</p>	1-10
A	<p>EHRFELD W ET AL: "POTENTIALS AND REALIZATION OF MICROREACTORS" DECHEMA MONOGRAPHIEN, VERLAG CHEMIE, WEINHEIM,, DE, vol. 132, 1995, pages 1-28, XP000925630 ISSN: 0070-315X the whole document ---</p>	1-10
A	<p>US 3 513 189 A (MARCUS ERICH) 19 May 1970 (1970-05-19) the whole document -----</p>	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14200

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4153798	A	08-05-1979	DE 2612391 A1	06-10-1977
			BE 852850 A1	26-09-1977
			CH 629193 A5	15-04-1982
			FR 2345434 A1	21-10-1977
			GB 1541970 A	14-03-1979
			JP 1292823 C	16-12-1985
			JP 52116467 A	29-09-1977
			JP 60014031 B	11-04-1985
US 2328353	A	31-08-1943	US 2332388 A	19-10-1943
US 2351366	A	13-06-1944	NONE	
US 3513189	A	19-05-1970	NONE	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14200

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C07C67/46 C07D235/26 C07C303/22 C07C231/04		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 B01J C07C C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 153 798 A (HEISE HARTMUT ET AL) 8. Mai 1979 (1979-05-08) Spalte 3, Zeile 10 - Zeile 13; Ansprüche; Beispiele; Tabelle	1-10
Y	US 2 328 353 A (MITCHILL MACKENZIE NEIL) 31. August 1943 (1943-08-31) Seite 1, linke Spalte, Zeile 1 - Zeile 37; Beispiele	1-10
Y	US 2 351 366 A (WALTER SCHMIDT ET AL) 13. Juni 1944 (1944-06-13) Ansprüche; Beispiele	1-10
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  <b>23. April 2004</b>		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  <b>06/05/2004</b>
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Seufert, G</b>

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DEWITT S H: "Microreactors for chemical synthesis" CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY LTD, LONDON, GB, Bd. 3, 1999, Seiten 350-356, XP002257813 ISSN: 1367-5931 Seite 354, rechte Spalte, Zeile 26 - Zeile 30 Seite 350, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte, Zeile 7	1-10
A	HASWELL S J ET AL: "Chemical and biochemical microreactors" TRAC, TRENDS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, ANALYTICAL CHEMISTRY. CAMBRIDGE, GB, Bd. 19, Nr. 6, Juni 2000 (2000-06), Seiten 389-395, XP004199992 ISSN: 0165-9936 Seite 394, rechte Spalte, Zeile 24 - Zeile 38 Seite 389, rechte Spalte, Zeile 8 - Zeile 45	1-10
A	EHRFELD W ET AL: "POTENTIALS AND REALIZATION OF MICROREACTORS" DECHEMA MONOGRAPHIEN, VERLAG CHEMIE, WEINHEIM,, DE, Bd. 132, 1995, Seiten 1-28, XP000925630 ISSN: 0070-315X das ganze Dokument	1-10
A	US 3 513 189 A (MARCUS ERICH) 19. Mai 1970 (1970-05-19) das ganze Dokument	1-10

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14200

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4153798	A	08-05-1979	DE	2612391 A1	06-10-1977
			BE	852850 A1	26-09-1977
			CH	629193 A5	15-04-1982
			FR	2345434 A1	21-10-1977
			GB	1541970 A	14-03-1979
			JP	1292823 C	16-12-1985
			JP	52116467 A	29-09-1977
			JP	60014031 B	11-04-1985
US 2328353	A	31-08-1943	US	2332388 A	19-10-1943
US 2351366	A	13-06-1944	KEINE		
US 3513189	A	19-05-1970	KEINE		